

Aus der Universitäts - Frauenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. med. V. Friedberg

Untersuchungen zum Androgenspiegel
im Blutplasma korpuskarzinomkranker Frauen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ulrich Michael Markmiller
aus Aschaffenburg

Mainz 1974

Aus der Universitäts - Frauenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. med. V. Friedberg

Untersuchungen zum Androgenspiegel
im Blutplasma korpuskarzinomkranker Frauen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ulrich Michael Markmiller
aus Aschaffenburg

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. H. Langendorf

Referent: Prof. Dr. G. Strauss

Korreferent: Prof. Dr. V. Friedberg



E I N L E I T U N G

In den letzten Jahrzehnten scheint eine Zunahme der Korpuskarzinome gegenüber denen der Zervix beobachtet zu werden und in manchen Ländern wird das Korpuskarzinom heute nahezu genauso häufig diagnostiziert wie das Zervixkarzinom (8, 17, 21, 33, 36).

Einige Autoren (21, u.a.) nehmen an, daß dies teilweise auf eine absolute Zunahme der Korpuskarzinome durch die größere Lebenserwartung der Frau, teilweise auf die durch verstärkte Krebsvorsorge sinkende Zahl der Zervixkarzinome und möglicherweise exogene Faktoren zurückzuführen sei.

Die zunehmende Häufigkeit des Korpuskarzinoms läßt ihn und der Frage nach seiner bisher noch offenen Pathogenese mehr und mehr Beachtung zukommen

Während für die Entstehung des Zervixkarzinoms exogene Faktoren angeschuldigt werden (9), sprechen bei der Pathogenese des Korpuskarzinoms eine Reihe von Beobachtungen bezüglich Anamnese, Konstitution und Endokrinium für die Bedeutung endogener Faktoren.

Von einigen Untersuchern (im amerikanischen Schrifttum besonders HERTIG (18,19), im deutschen DALLENBACH-HELLWEG (9)) werden besonders Sexualhormone, und zwar vor allem die Östrogene als ursächlich für die Entstehung des Korpuskarzinoms diskutiert.

Eine Reihe von Untersuchungen und nicht zuletzt Östrogenbestimmungen im Blutplasma durch STREICHER (34) und MEINL (23) stellen diese Auffassung aber in Frage.

Im Rahmen der Diskussion um das Problem, ob Sexualhormone ein Korpuskarzinom auslösen können, ist auch erörtert worden, ob den Androgenen dabei eine Rolle zukommt.

Diese Vermutung ergab sich aus dem meist androiden Habitus der Korpuskarzinomträgerinnen auf den OBER (26) hingewiesen hat und aus der auffälligen Beobachtung, daß bei Patientinnen mit einem STEIN-LEVENTHAL-Syndrom, bei dem vermehrt Androstendion und Testosteron gebildet wird, bemerkenswert oft Korpuskarzinome auftreten, in einem Lebensalter, in dem diese Karzinomart eine Seltenheit ist (9,11,20). Es sollte daher im Folgenden versucht werden, durch Bestimmung der Androgenkonzentration im Blutplasma von korpuskarzinomkranken Frauen und gesunden Vergleichspersonen einen Beitrag zu der Frage zu liefern, ob im Rahmen dieses Krankheitsgeschehens der aktuelle Blutplasmaspiegel dieser Hormongruppe verändert ist.

M E T H O D I K

a) Auswahl der Patientinnen:

Zur Bestimmung der Steroidkonzentrationen wurden ohne Fallauswahl Blutproben von 20 noch nicht behandelten Patientinnen mit histologisch gesichertem Korpuskarzinom entnommen. Als Normalwerte dienten die Untersuchungen an 20 gesunden vergleichbaren Frauen. Die Vergleichspersonen wurden so ausgewählt, daß Körpergewicht und Menopausenalter um nicht mehr als $\pm 10\%$ von dem der korpuskarzinomkranken Frauen differierten.

Hinsichtlich des Gewichtes hielten wir diese Auswahl für notwendig, da zwischen der Adipositas und dem Endometriumkarzinom eine statistisch signifikante Korrelation besteht (38).

Die Forderung nach weitgehender Übereinstimmung des Menopausenalters war aus der Überlegung abzuleiten, daß mit zunehmendem Menopausenalter der Östrogenspiegel kontinuierlich abfällt (34), eine Beobachtung, die Meinl (23) allerdings nicht bestätigen konnte.

Es wurde sowohl in der Gruppe der karzinomkranken Frauen, als auch in der Vergleichsgruppe, darauf geachtet, daß keine vorherige exogene Hormonzufuhr erfolgt war. Weiterhin wurde bei allen Fällen der Vergleichsgruppe ein etwa bestehendes anderes Genitalkarzinom klinisch ausgeschlossen.

-4-

b) Bestimmungsmethode der Serum-Androgene:

Trivialnamen:

DHEA =Dehydroepiandrosteron =3- β -OH-androst-5-en-17-on

ATIO =Ätiocholanolon =3- α -OH-5- β -androstan-17-on

ANDRO=Androsteron =3- α -OH-5- α -androstan-17-on

Die Summe der gemessenen Einzelkonzentrationen wurde hier als "Gesamtandrogene" bezeichnet.

Von den Patientinnen wurde morgens um 8 Uhr jeweils etwa 20 ml Blut aus einer Cubitalvene entnommen und heparinisiert. Das abzentrifugierte Plasma bewahrte man bis zur Aufbereitung bei -16° C auf.

Zur Ausfällung der Proteine wurden die Proben mit 10 Vol. Äthanol-Aceton 1:1 (V/V) behandelt, 30 Min. im Wasserbad bei 50° C inkubiert und nach anschließendem Zentrifugieren die Lösungsmittel bis zur Ausgangsmenge eingedampft.

Der Ausfällung restlicher Lipoproteine diente die Ansäuerung auf pH 3 mit 1 N HCL, Sättigung der wässrigen Phase mit Ammoniumsulfat und Extraktion mit 3 x 1 Vol. Äthylacetat, welches über Natriumsulfat/Natriumbicarbonat 1:1 (g/g) getrocknet und neutralisiert wurde.

Nach Eindampfen des Lösungsmittels erfolgte die Entfettung durch Lösungsmittelverteilung zwischen 80 % Methanol und n-Hexan.

Die Solvolyse der Gesamtsteroidkonjugate nach TREIBER (35) geschah durch Inkubation in Äther, welcher mit Perchlorsäure gesättigt war, bei 40° C im Wasserbad über 15 Stunden.

Nach Entfernung der phenolischen Steroide mit 1 N-Natronlauge, Waschen mit 3 x 10 ml H₂O und Eindampfen, wurden die neutralen C₁₉-Steroide in die 2,4 - Dinitrophenylhydrazon-Derivate überführt. Dazu inkubierte man den Trockenrückstand nach der Solvolyse in 1,5 ml 2%igem 2,4 - Dinitrophenylhydrazin in Äthylacetat und 1 ml 3%iger Trichloressigsäure in Benzol über 4 Stunden bei 40° C.

Nach dünnenschichtchromatographischer Auftrennung der Derivate auf Kieselgel - G - Platten im System Chloroform : Dioxan 94:6 (V/V) erfolgte die Lokalisierung von DHEA-, Ätiocholanolon- und Androsteronhydrazon mit Hilfe von Pilotensubstanzen. Die quantitative Bestimmung der eluierten Einzelfraktionen wurde spektrophotometrisch mit Hilfe eines selbstregistrierenden "Beckmann" -Spektrophotometers (Modell DK 2) durchgeführt.

Außerdem wurden von MEINL (23) gleichzeitig an demselben Material die Gesamtöstrogene bestimmt (MEINL Inauguraldissertation 1973).

Damit ergab sich die Möglichkeit, auch das Verhalten der Relation Androgene/Östrogene zu betrachten (Tab. III).

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1. Für jede Gruppe (Karzinomträgerinnen, Vergleichspersonen) und Variable (Menopausenalter, Körpergewicht, Gesamtandrogenfraktion, Einzelfractionen, DHEA, Δ TIO, ANDRO) wurden die Mittelwerte, die Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes nach folgender Formel berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (\text{Mittelwert})$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{Standardabweichung})$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (\text{Standardfehler des Mittelwertes})$$

2. Um zu prüfen, ob sich die Mittelwerte beider Gruppen für die einzelnen Variablen mehr als rein zufällig unterscheiden, wurde der WILCOXON-Test für unverbundene Stichproben ausgeführt.

3. Zur Feststellung, ob zwischen zwei Variablen eine Abhängigkeit besteht, berechnete man den Korrelationskoeffizient nach PEARSON und prüfte, ob er von Null verschieden ist.

4. Um zu ermitteln, ob sich zwei entsprechende Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Gruppen mehr als rein zufällig unterscheiden, wurden die Korrelationskoeffizienten der z - Transformation nach FISHER unterworfen.

ER G E B N I S S E

Tabelle I enthält in der linken Hälfte für die Karzinomfälle, rechts für die entsprechenden Vergleichsfälle eine Übersicht aller Daten und Messwerte des gesamten Untersuchungsmaterials.

In Spalte a sind die Fallnummern, in den Spalten b Körpergewicht und c Menopausenalter untergebracht. Die Spalten d, e, f und g enthalten die ermittelten Serunkonzentrationen für Gesamtandrogene (d), DHEA (e), Ätiocholanolon (f) und Androsteron (g) in µg Steroid pro 100 ml Plasma.

Tabelle I.

Gesamtübersicht aller Daten und experimentell
gesicherten Blutplasma-Androgenkonzentrationen
beider Untersuchungsgruppen.

Kontroll - Gruppe								
a	b	c	d	e	f	g		
Fall Nr.	Gew. kg	MP Jahre	Ges.- Andro.	DHEA µg %	ÄTIO µg %	ANDRO µg %		
1	76	0	71,4	13,7	46,6	15,0		
2	64	0	81,4	12,2	24,2	45,0		
3	85	3	28,7	9,3	8,1	11,3		
4	62	3	22,0	4,6	11,3	6,1		
5	87	6	38,4	19,4	12,9	6,1		
6	53	7	111,9	25,0	32,4	54,5		
7	77	6	19,6	9,3	8,1	2,2		
8	71	8	55,1	13,7	21,7	19,7		
9	73	11	109,0	32,0	14,5	62,5		
10	74	12	96,8	30,2	24,1	42,5		
11	78,5	14	21,3	0,7	14,0	6,5		
12	85	14	138,4	73,7	24,2	40,5		
13	56	13	21,9	6,5	9,3	6,1		
14	59	13	78,0	20,2	14,5	43,3		
15	51	14	56,0	12,1	9,7	34,2		
16	88	17	21,8	5,7	11,3	4,8		
17	90	20	35,2	12,9	16,2	6,1		
18	61,5	19	45,6	12,1	12,1	21,4		
19	80	22	59,3	16,7	22,2	21,0		
20	80	25	37,5	1,2	8,1	28,2		

Carcinom - Fälle								
a	b	c	d	e	f	g		
Fall Nr.	Gew. kg	MP Jahre	Ges.- Andro.	DHEA µg %	ÄTIO µg %	ANDRO µg %		
1	72	0	20,40	5,0	6,9	8,5		
2	65	0	39,20	16,0	8,6	14,6		
3	87	1	58,60	29,9	9,7	19,0		
4	66	3	68,50	68,5	0,0	0,0		
5	85	5	114,20	77,5	25,4	11,3		
6	52,5	6	36,80	20,6	8,9	7,3		
7	80	7	60,50	23,7	23,9	12,9		
8	73	7	32,10	21,9	4,4	5,8		
9	80	11	26,90	17,5	2,4	7,0		
10	80	12	14,20	0,0	1,8	12,4		
11	86	13	52,40	31,0	10,9	10,5		
12	91	13	22,30	14,5	2,0	5,8		
13	56	13	36,90	27,8	0,0	9,1		
14	65	13	22,00	12,6	3,6	5,8		
15	57,5	14	93,60	61,6	32,0	0,0		
16	98	18	46,50	22,0	8,2	15,3		
17	83	19	81,00	40,4	15,5	25,1		
18	69	20	28,50	14,2	7,7	5,6		
19	80	21	50,00	32,2	15,8	2,0		
20	92	25	34,30	23,8	0,0	10,5		

Abbildung 1 soll in Form eines Strichdiagramms die in Tabelle I angegebenen Einzelwerte der Androgenfraktionen beider Gruppen verdeutlichen.

Abbildung 1

Strichdiagramm der Einzelkonzentrationen

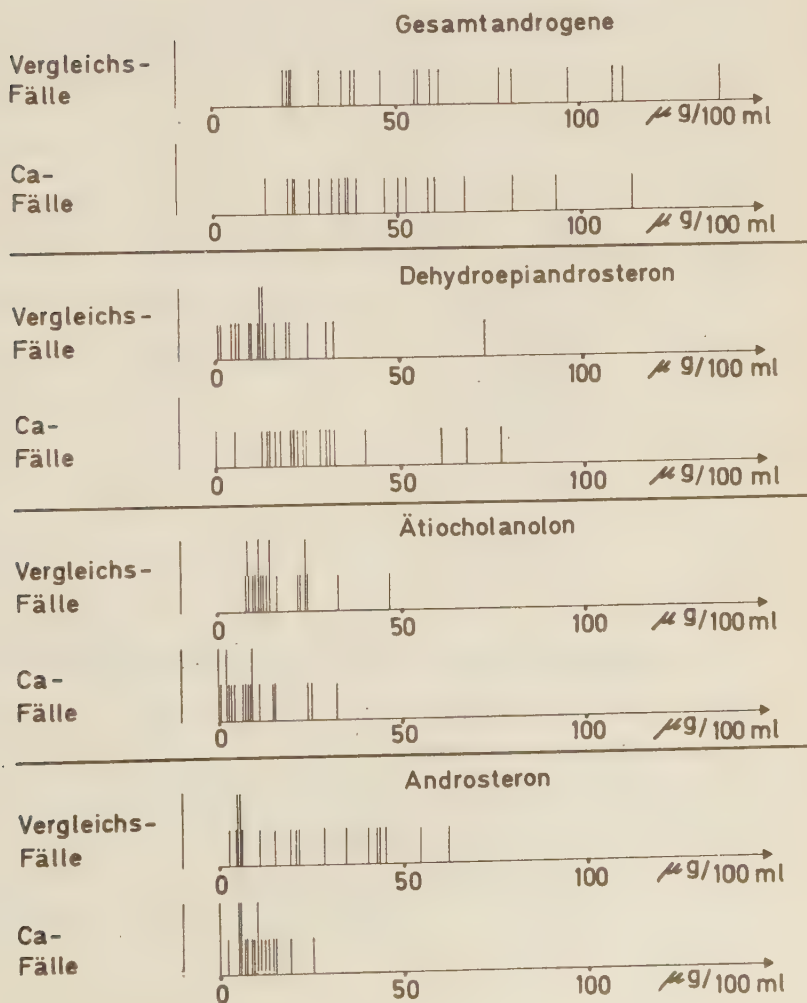


Tabelle II enthält die statistisch ermittelten Maßzahlen, nämlich Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardfehler ($s_{\bar{x}}$) des Mittelwertes für die verschiedenen Variablen beider Untersuchungsgruppen mit der zugehörigen Beurteilung nach dem WILCOXON-Rangtest. Ausgenommen von diesen Untersuchungen wurden Körpergewicht und Menopausenalter, die entsprechend der Vereinbarung selektiert waren (s.Methodik). Die Addition der Mittelwerte der von uns bestimmten Androgenfraktionen (DHEA, Δ TIO, ANDRO) ergab in der Karzinomgruppe einen Durchschnittswert von $46,9 \pm 26,2 \mu\text{g} / 100 \text{ ml Plasma}$, in der Kontrollgruppe einen Wert von $56,9 \pm 35,1 \mu\text{g} / 100 \text{ ml Plasma}$. Die Mittelwerte der Einzelfraktionen betrugen

(a) = Karzinomfälle, b) = Vergleichsfälle)

für DHEA	a) $28,0 \pm 20,2 \mu\text{g} / 100 \text{ ml Plasma}$	
bzw.	b) $16,5 \pm 15,9$	"
für Δ tio	a) $9,4 \pm 9,0$	"
bzw.	b) $17,3 \pm 9,7$	"
für ANDRO	a) $9,4 \pm 6,1$	"
bzw.	b) $23,8 \pm 18,7$	"

Die Beurteilung unserer Ergebnisse durch den Rangtest nach WILCOXON ergab bei den Karzinomfällen eine statistisch auffällig höhere Konzentration für DHEA, für Δ tiocholanolon eine signifikant niedrigere und für Androsteron eine auffällig niedrigere Konzentration gegenüber den Vergleichsfällen :

DHEA	: Summe S_1 der Rangzahlen	= 504,0
	Summe S_2 der Rangzahlen	= 316,0
	Erwartungswert für Gruppe 1	= 410,0
ÄTIO	: Summe S_1 der Rangzahlen	= 303,0
	Summe S_2 der Rangzahlen	= 517,0
	Erwartungswert für Gruppe 1	= 410,0
ANDRO	: Summe S_1 der Rangzahlen	= 321,5
	Summe S_2 der Rangzahlen	= 498,5
	Erwartungswert für Gruppe 1	= 410,0

Tabelle II

Statistische Maßzahlen pro Variable und Gruppe

Variable	$\bar{x}$, $S_{\bar{x}}$	Ca-Fälle	Kontroll-Gr.	Beurteilung nach Wilcoxon
Gewicht (kg)	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	75,9 $\pm 12,7$	72,5 $\pm 12,2$	$\overline{n. S.}$
Menopause (Jahre)	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	11,05 $\pm 7,30$	11,35 $\pm 7,16$	$\overline{n. S.}$
Ges.-Androgene $\mu g/100$ ml Pl.	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	46,96 $\pm 26,22$	56,97 $\pm 35,16$	$\overline{n. S.}$
DHEA $\mu g/100$ ml Pl.	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	28,03 $\pm 20,18$	16,53 $\pm 15,93$	a
ÄTIO $\mu g/100$ ml Pl.	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	9,39 $\pm 9,03$	17,27 $\pm 9,71$	S
ANDRO $\mu g/100$ ml Pl.	$\bar{x}$ $S_{\bar{x}}$	9,43 $\pm 6,16$	23,85 $\pm 18,73$	a

Zu Tabelle II :

$\bar{x}$ = Mittelwert der jeweiligen Variablen

$s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwertes der
jeweiligen Variablen

n.s. = nicht signifikant

s = statistisch signifikant, d.h. die berechnete
Prüfgröße ist gleich oder größer dem für
1 % Irrtumswahrscheinlichkeit tabellierten
Grenzwert.

a = statistisch auffällig, d.h. die Prüfgröße
ist gleich oder größer dem für eine Irrtums-
wahrscheinlichkeit von 5 % tabellierten
Grenzwert, aber kleiner dem für eine Irrtums-
wahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten
Grenzwert.

Abbildung 2 stellt die in Tabelle II aufgeführten
Ergebnisse graphisch dar, und zwar die statistisch
errechneten Mittelwerte für die Einzelfractionen
DHEA, Δ TIO und ANDRO sowie die Summe dieser Werte
als "Gesamtfraktion" und den jeweiligen Standard-
fehler des Mittelwertes (in μg / 100 ml Plasma).

Abbildung 2

Graphische Darstellung der Mittelwerte und der jeweils zugehörigen Standardabweichung von Mittelwert der Androgenkonzentrationen im Blutplasma beider Untersuchungsgruppen.

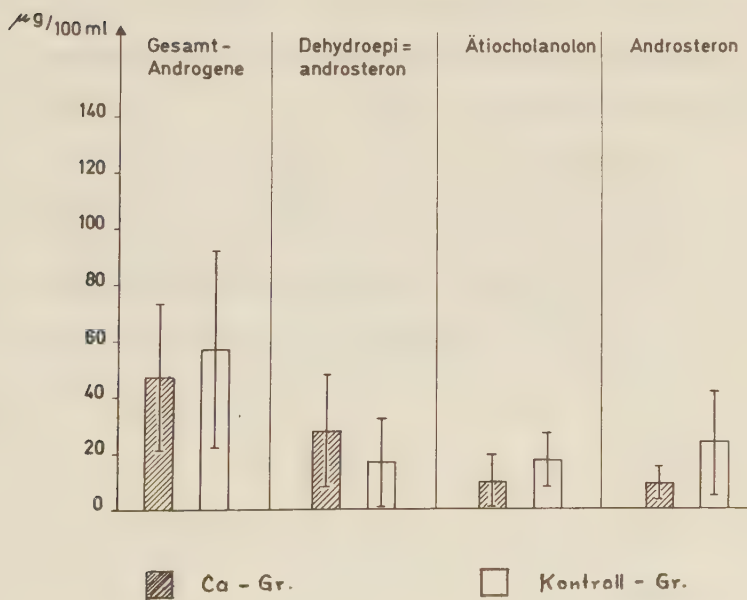


Tabelle III gibt die Korrelationskoeffizienten r zwischen jeweils zwei Variablen innerhalb einer der beiden Gruppen wieder.

Wir beschränken uns hierbei auf a) die Korrelation.

zwischen Androgenkonzentration und Östrogenkonzentration und b) die Korrelation zwischen Menopausenalter und Androgenkonzentration.

Für a ergab sich ein Korrelationskoeffizient von

$r = 0,272$ bei den Karzinomfällen und ein solcher von $r = 0,224$ in der Kontrollgruppe.

Für b betrug der Korrelationskoeffizient

$r = 0,083$ bei den Karzinomfällen und

$r = 0,072$ in der Kontrollgruppe.

Auffälligkeit hätte sich nur dann ergeben, wenn der Korrelationskoeffizient $r > 0,4438$, Signifikanz nur wenn $r > 0,5614$ gewesen wäre.

Somit konnte sowohl für die Korrelation zwischen Östrogenkonzentration und Androgenkonzentration als auch für die Korrelation zwischen Menopausenalter und Androgenkonzentration in beiden Gruppen weder Auffälligkeit noch Signifikanz nachgewiesen werden.

Tabelle III

Korrelationskoeffizient r für jeweils zwei Variable pro Gruppe

Variable	Ca-Fälle	Kontroll-Gr.
Ges- Androgene / MP	0,083	0,072
Ges- Androgene / Östrogene	0,272	0,224

(zu Tabelle III) :

statistische Auffälligkeit wäre gegeben bei $r > 0,4438$

statistische Signifikanz wäre gegeben bei $r > 0,5614$

Alle Ergebnisse sind in $\mu\text{g Steroid} / 100 \text{ ml Plasma}$ angegeben.

D I S K U S S I O N

Aus zahlreichen Beobachtungen des internationalen Schrifttums läßt sich auf komplexe Störungen des Endokriniums bei Endometriumkarzinomen schließen. So findet sich eine ungewöhnliche Häufung von Adipositas (8, 24, 39, 31, 32, 38 u.a.), Hypertension (5, 7, 8, 24, 27, 32, 37), verminderter Glucosetoleranz (2, 3, 14 u.a.) und manifestem Diabetes (4, 25) in Verbindung mit dem Korpuskarzinom, woraus von einigen Autoren auf eine übergeordnete gemeinsame primär-diencephal-hypophysäre Dysregulation geschlossen wird (8,14,29). Eine statistische Sicherung konnte allerdings nur für den Zusammenhang zwischen Korpuskarzinom und Adipositas erbracht werden (33).

Eine weitere Reihe von Veränderungen bei Korpuskarzinomträgerinnen gegenüber nicht erkrankten Frauen, wie Zyklusstörungen, späte Menopause u.a., könnten an eine vermehrte Östrogenproduktion bei Korpuskarzinomträgerinnen denken lassen.

Hierdurch sind von den Sexualhormonen die Östrogene in den Vordergrund der Diskussion um eine mögliche endogen bedingte Ursache des Endometriumkarzinoms getreten.

Es bleibt aber stets die Frage offen, ob solche hormonellen Störungen, wenn sie objektiv beweisbar wären, tatsächlich die Ursache des Karzinoms darstellen oder nur die Folge einer gemeinsamen übergeordneten Noxe sind.

Einige Autoren halten ungeachtet dessen an der Vorstellung fest, daß die Östrogene, zusammen mit einer Prädisposition und anderen noch unbekannten Faktoren, durch einen langdauernden oder verstärkten Proliferationsreiz bei fehlender Gestagenbremsung (z.B. bei monophasischen Zyklen) ein autonomes hormonabhängiges Wachstum der Schleimhaut induzieren und damit die Bedeutung eines Synkarzinogens gewinnen (1, 8, 12, 13, 22).

In dem Zusammenhang wird von diesen Autoren das gehäufte Auftreten glandulär-cystischer Hyperplasien gemeinsam mit dem Korpuskarzinom, oder zeitlich vor diesem, geltend gemacht. Eine Erhöhung des Östrogenspiegels im Blutplasma bei klinisch manifesten Korpuskarzinomen, die man nach solchen Vorstellungen erwarten müßte, konnten aber weder STREICHER (34) noch MEINL (23) nachweisen.

Auch Einzelbeobachtungen über das Auftreten von Endometriumkarzinomen nach langdauernder Östrogenzufuhr (6, 15, 16) werden als "Beweis" für die ursächliche Bedeutung der Östrogene im Rahmen der Diskussion über die Genese des Korpuskarzinoms angeführt. Ebenso wird in diesem Zusammenhang auch immer wieder auf das gehäufte Vorkommen des Endometrium-

karzinoms in Verbindung mit dem STEIN-LEVENTHAL-Syndrom hingewiesen, einer Erkrankung junger Frauen, bei denen das Korpuskarzinom ansonsten äußerst selten ist, da es vor dem 40. Lebensjahr nur in etwa 2 % der Fälle auftritt.

Der Behauptung von DALLENBACH-HELLWEG (3), daß bei polycystischen Ovarien ein gesteigerter und nicht durch Gestagene gehemmter Östrogeneinfluß vorliegt, kann nur insoweit zugestimmt werden, als wegen der monophasischen Cyklen eine Gestagenwirkung fehlt. Dagegen läßt sich kein Beweis für eine vermehrte Östrogenbildung in den multiplen Cysten der Ovarien erbringen.

Weiterhin konnten DICSZFALUSY und LAURITZEN (10) keine vermehrte Produktion von Östrogenen in diesen Follikeln nachweisen, eher eine Verminderung. Darüber hinaus fanden ZANDER, WIEST und OBER (39) hier sogar eine vermehrte Bildung von Androstendion und SANDOR und LANTHIER (30) dessen gesteigerte Umwandlung in Testosteron. Auf eine möglicherweise gesteigerte Androgenbildung bei dieser Erkrankung könnte auch der bei 40% dieser Frauen neben der übrigen Symptomatik (Zyklusstörungen, Sterilität) auftretende Hirsutismus hinweisen.

Schließlich könnte im gleichen Sinne die Beobachtung sprechen, auf die OBER (26) hingewiesen hat, daß die an Korpuskarzinom erkrankten Frauen auffällig häufig durch einen mehr androiden Typ des Körperbaus, insbesondere der Fettverteilung, hervortreten. Sie zeigen in gesteigerter Häufigkeit den androiden Typ

der Fettsucht mit ausgeprägter Dickbauchigkeit, betonter Nackenpartie (Stiernacken) und fehlendem Fettansatz in der Hüftregion. Hinzu kommen nicht selten ein spitzer Schambogenwinkel und vermehrte Behaarung.

Wenn man daher schon aus einigen Beobachtungen bei der Diskussion um die Genese des Korpuskarzinoms eine vermehrte Östrogenwirkung herleitet, dann muß man auch die hier angeführten Hinweise auf eine etwaige Bedeutung vermehrter Androgenproduktion im Rahmen der Betrachtungen hormoneller Dysbalancen bei Korpuskarzinomträgerinnen einbeziehen.

Daraus ergibt sich -wie für die Östrogene- die Frage, ob der Androgenspiegel im Blutplasma solcher Frauen verändert ist, ohne daß aus eventuellen Abweichungen im Vergleich zu Normalpersonen ein Schluß möglich wird, ob hier ein ursächlicher karzinominduzierender Vorgang, oder ob nur der Ausdruck einer dem Karzinom parallel gehenden übergeordneten endokrinen Störung vorliegt.

Das war für uns der Anlaß, die Androgenkonzentration im Blutplasma korpuskarzinomkranker Frauen zu untersuchen, mit den Fragestellungen :

1. ob sich zum Zeitpunkt des klinisch manifesten Korpuskarzinoms die mittlere Konzentration der Gesamtandrogene oder der Androgenunterfraktionen im Blutplasma gesunder Frauen von der bei Korpuskarzinomträgerinnen unterscheidet.

2. ob die Höhe des Androgenspiegels vom Menopausenalter abhängig ist und bei beiden Untersuchungsgruppen die gleichen Verhältnisse vorliegen, oder ob zwischen den Gruppen Unterschiede bestehen.
3. Schließlich blieb auch zu untersuchen, ob beim Fehlen absoluter Unterschiede der Androgenwerte zwischen Karzinom- und Vergleichsgruppe eventuell Störungen der Korrelation Androgen/Östrogenspiegel möglich wären (vergl. Tab.III).

Zu 1 : Die gemessenen Konzentrationen für die Gesamtandrogene beider Untersuchungsgruppen liegen in einem Streubereich zwischen 14,2 ug % und 138,4 ug % (s. Tab.I und Abb.1). Daraus errechnen sich als statistische Mittelwerte für die Karzinomgruppe 46,9 ug % $\pm$ 22,2 ug % und für die Kontrollgruppe 56,9 ug % $\pm$ 35,1 ug %. Die Beurteilung dieser Werte durch den Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben ergab keinen auffälligen oder gar signifikanten Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen.

Es zeigte sich somit, daß der Gesamtandrogenspiegel im Blutplasma von Frauen mit Korpuskarzinom sich von demjenigen gesunder Kontrollpersonen nicht unterscheidet.

Auffallend war, daß zwischen beiden Gruppen für die Konzentrationen der Androgeneinzelfraktionen

auffällige bzw. signifikante Unterschiede nachweisbar waren (s.Tab.II). So war die Konzentration von DHEA bei den Karzinomfällen auffällig höher als bei den Vergleichsfällen, die Konzentration von Ötiocolanolon bei den Karzinomfällen signifikant, die von Androsteron auffällig niedriger als bei den Vergleichsfällen.

Ob diese Unterschiede nun eine komplexe endokrine Störung ausdrücken oder aber ob lediglich ein unterschiedlicher Metabolismus der 17-Ketosteroide beider Untersuchungsgruppen vorliegt, läßt sich mit der von uns hier angewandten Methodik nicht beantworten. Daher wären zur weiteren Klärung dieser Frage spezielle metabolische Untersuchungen notwendig.

Zu 2 : Die Frage, ob eine Abhängigkeit der Androgenkonzentration vom Menopausenalter bestünde, war deshalb von Interesse, weil STREICHER (34) 1969 für den Östrogenspiegel im Blutplasma von 30 gesunden Vergleichspersonen eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Östrogenwerte vom Menopausenalter fand. Auffallenderweise war diese bei den Korpuskarzinomträgerinnen nicht vorhanden. Dieses Teilergebnis der Streicherschen Untersuchungen wurde durch MEINL (23) an den hier von uns zur Bestimmung der Androgene aufgearbeiteten Blutplasmen (siehe Methodik) in Parallele mit unseren eigenen Untersuchungen überprüft. Die dabei gewonnenen Werte für die Östrogene mußten daher erlauben, neben der

Korrelation Menopausenalter/Androgene auch die Relation Androgene/Östrogene zu betrachten, da die Werte identischem Material entstammten. Aus den errechneten Korrelationskoeffizienten läßt sich weder in der Gruppe der Karzinomfälle, noch in der Kontrollgruppe eine Abhängigkeit zwischen der Gesamtandrogenkonzentration und dem Menopausenalter nachweisen. Auffallend war, daß MEINL (23) an unserem Material die von STREICHER (34) gefundene Abhängigkeit der Östrogenkonzentration vom Menopausenalter in der Vergleichsgruppe gesunder Frauen, die bei karzinomkranken Frauen fehlte, nicht bestätigen konnte. Weitere Untersuchungen hierzu werden notwendig sein.

Zu 3 : Auch wenn sich somit keine direkte Abhängigkeit des Östrogen- oder Androgenspiegels vom Menopausenalter nachweisen ließ, konnte trotzdem nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß zwischen den beiden Hormongruppen ein Zusammenhang in ihrer Korrelation zueinander hätte bestehen können.

Eine solche Korrelation ließ sich aber bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,272$ weder für die Karzinomgruppe und einem solchen von $r = 0,224$ auch nicht für die Kontrollgruppe (vergl. Tab.III) feststellen.

Zusammenfassend ergeben unsere Untersuchungen, daß sich keine auffallenden Unterschiede in der Blutplasmakonzentration der "Gesamtandrogene" bei korpuskarzinomkranken Patientinnen gegenüber einer hinsichtlich Gewicht und Menopausenalter kongruierenden Vergleichsgruppe gesunder Frauen finden.

Ebensowenig läßt sich ein unterschiedliches Verhältnis von Östrogen- zu Androgenspiegel zwischen beiden Gruppen feststellen.

Trotz fehlender quantitativer Veränderungen der Gesamtandrogenkonzentration fanden sich aber auffällige bzw. signifikante Konzentrationsunterschiede innerhalb der Androgeneeinzelfraktionen bei der Gruppe der Karzinompatientinnen, die in der Vergleichsgruppe nicht auftraten.

Dieses auffällige Ergebnis bedarf der weiteren Deutung durch spezielle metabolische Untersuchungen.

Die Frage, wieweit solche Veränderungen den Ausdruck einer gleichzeitigen übergeordneten endokrinen Störung darstellen oder eine ursächliche Noxe für die Entstehung der Endometriumkarzinome sind, läßt sich aus unseren Untersuchungen nicht beantworten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Bauer, K.H. : Das Krebsproblem
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1963)
- 2) Benjamin, F. : Glucose tolerance in dysfunctional uterine
bleeding and in carcinoma of endometrium.
Brit.med.J. I, 1243 (1960)
- 3) Benjamin, F.,
Romney, S.L. : Disturbed carbohydrate metabolism in endometrial
carcinoma.
Cancer (Philad.) 17, 386 (1964)
- 4) Bourne, H.B.,
Latour, J.P.A.,
Philpott, N.W. : A review of 306 cases of endometrial carcinoma.
Surg.Gynec.Obstet. 101, 753 (1955)
- 5) Boutselis, J.G.,
Bair, J.R.,
Vorys, N.,
Ullery, J.C. : Carcinoma of the uterine corpus. A study of
269 cases (1947-1959)
Amer.J.Obstet.Gynec. 85, 994 (1963)
- 6) Bromberg, Y.M.,
Libian, E.,
Laufer, A. : Early endometrial carcinoma following prolonged
estrogen administration in an ovariectomized
woman.
Obstet. and Gynec. 14, 221 (1959)
- 7) Busch, P. : Hypertension und Klimakterium.
Dtsch.med.Wschr. II, 1680 (1935)
- 8) Dallenbach-
Hellweg, G. : Endometrium. Pathologische Histologie in
Diagnostik und Forschung.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1969)
- 9) " Das Carcinom des Endometrium und seine Vor-
stufen.
Verh.Dtsch.Ges.f.Path. 48, 81 (1964)
- 10) Disczfalusy, E.,
Lauritzen, Ch. : Östrogene beim Menschen.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1961)
- 11) Dockerty, M.B.,
Lovelady, S.B.,
Foust, G.T. : Carcinoma of the uterus in young women.
Amer.J.Obstet.Gynec. 61, 966 (1951)
- 12) Dontenwill, W. : Die endokrinen Regulationen hyperplastischer
und maligner Gewebsproliferationen.
Verh.Dtsch.Ges.f.Path. 45, 74 (1961)
- 13) " Krebs und Hormone.
Hippokrates Stuttgart 36, 39 (1965)

- 14) Garnet, J.D. : Constitutional stigmas associated with
endometrial carcinoma.
Amer.J.Obstet.Gynec. 76, 11 (1958)
- 15) Coldrach, Ch., A propos d'un cas de micro-cancer de
l'endomètre apparée au cours d'un traitement
intense et prolongé par les oestrogènes.
C.R.Soc.franc.Gynéc. 30, 315 (1960)
- 16) González, A.N. : Adenocarcinom de útero.
Clin.y.Lab. 69, 331 (1960)
- 17) Gore, H., The pathologic anatomy of uterine carcinoma.
Hertig, A.T. : Acad.med.N.J.Bull. 3, 213 (1962)
- 18) " Carcinoma in situ of endometrium.
Amer.J.Obstet.Gynec. 94, 134 (1966)
- 19) Hertig, A.T. : Endocrine ovarian-cancer relationships.
Cancer (Philad.) 10, 333 (1957)
- 20) Jackson, R.L., The Stein-Leventhal syndrome: analysis of
Dockerty, M.B. : 43 cases with special reference to association
with endometrial carcinoma.
Amer.J.Obstet.Gynec. 73, 161 (1957)
- 21) Kaiser, R. : Etiological Factors of Endometrial Carcinoma.
Reprints from the Fifth World Congress of
Gynaecology and Obstetrics. Australia, 587
(1967)
- 22) Kruschwitz, S. : Glandulär-zystische Hyperplasie und Korpus-
karzinom.
Zbl. Gynäk. 39, 1199 (1967)
- 23) Meinl, B. : Zur Frage des Östrogenspiegels im Blut-
plasma bei Korpuskarzinomträgerinnen
Inauguraldissertation Mainz (1973)
- 24) Meister, R.W. : Statistische Untersuchungen über die Korpus-
karzinome an der Universitäts-Frauenklinik
Mainz (1954-1964)
Inauguraldissertation Mainz (1968)
- 25) Noble, M.J.D., A gynaecological study of 300 diabetics.
Altwood, M.E. : J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 65, 64 (1958)
- 26) Ober, G.K. : Diskussion zu Dallenbach-Mellweg, G.: Das
Karzinom des Endometrium und seine Vorstufen.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 109 (1964)
- 27) Peel, J.E. : Observations upon the etiology and treatment
of carcinoma of the corpus uteri.
Amer.J.Obstet.Gynec. 71, 781 (1956)

- 28) Printer, K.D. : Pituitary hyperactivity and adrenogenitalism associated with endometrial carcinoma.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 70, 303 (1963)
- 29) Randall, J.H., : A study of 531 cases of endometrial carcinoma
Goddard, W.B. : Surg.Gynec.Obstet. 103, 221 (1956)
- 30) Sandor, T., The in vitro transformation of -4-androstene-
Lanthier, A. : 17-dione to testosterone by surviving human
ovarian slices.
Canad.J.Biochem. 39, 973 (1961)
- 31) Soergel, W. : Therapie und Heilungsergebnisse beim Korpus-
karzinom.
Zbl.Gynäk. 83, 993 (1961)
- 32) Sommers, S.C., : Endocrine abnormalities accompanying human
endometrial cancer.
Cancer (Philad.) 10, 516 (1957)
- 33) Strauss, G. : Karzinom des Corpus uteri, Pathologie und
Diagnose, in "Gynäkologie und Geburtshilfe"
Bd.III Thieme Verlag (1972) Herausgeber:
Kaiser, Friedberg, Ober
- 34) Streicher, F.W. : Untersuchungen über den Östrogenspiegel im
Blutplasma bei korpuskarzinomkranken Frauen.
Inauguraldissertation Mainz (1969)
- 35) Treiber, L., Zur klinischen Chemie, 5, 102 (1967)
Rindt, W.,
Oertel, G.W. :
- 36) Twombly, G.H., Carcinoma of the endometrium.
Jacobowitz, W.E. : N.Y.St.J.Med. 62, 2194 (1962)
- 37) Weber, E. : Beitrag zur Klinik des Corpuscarzinoms.
Gynaecologia (Basel) 151, 202 (1961)
- 38) Wynder, E.L., An epidemiological investigation of cancer
Escher, G.C., the endometrium.
Mantel, N. : Cancer (Philad.) 10, 400 (1957)
- 39) Zander, J., Klinische, histologische und biochemische
Beobachtungen bei polycystischen Ovarien mit
gleichzeitiger adenomatöser, atypischer
Hyperplasie des Endometriums. Umwandlung von
Progesteron -4-C¹⁴ in Ovarialgewebe.
Arch.Gynäk. 120, 491 (1962)

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde bei 20 korpuskarzinomkranken Frauen der Spiegel der Gesamtandrogene und der Androgeneinzelfrak-tionen DHEA, Ätiocholanolon und Androsteron im Blutplasma untersucht und die Werte mit denen gesun-der Frauen verglichen, die nach Menopausenalter und Körpergewicht den kranken Frauen entsprachen.

Die Untersuchungen sollen einen Beitrag zur Frage hormoneller Veränderungen bei Korpuskarzinomträge-rinnen als Ursache oder Folge der Erkrankung dar-stellen. Angaben hierzu liegen bislang nur über die Östrogene, nicht aber über die Androgene vor, deren Betrachtung jedoch aus mehreren Gründen (auffälliger androider Habitus der Korpuskarzinomträgerinnen, gehäuftes Auftreten der Erkrankung bei STEIN-LEVEN-THAL-Syndrom, usw.) nahelag.

Es fand sich kein statistisch auffälliger oder signifikanter Unterschied der Gesamtandrogene zwi-schen den kranken und den gesunden Frauen. Dagegen bestanden statistisch auffällige bzw. signifikante Differenzen für die Werte der Androgeneinzelfrak-tionen beider Gruppen insofern, als bei den Karzinomträge-rinnen die Konzentrationen von DHEA signifikant erhöht, die von Androsteron und Ätiocholanolon auf-fällig erniedrigt waren.

An demselben Material von MEINL (Inauguraldisserta-tion 1973) durchgeführte Bestimmungen des Östrogen-

spiegels ermöglichten darüberhinaus die Androgene zu den Östrogenen in Relation zu setzen. Auffälligkeiten ergaben sich dabei nicht.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen Menopausenalter und Androgenkonzentration war in beiden Gruppen nicht nachweisbar.

Inwieweit die signifikant bzw. auffällig unterschiedlichen Konzentrationen von DHEA, Etiocholanolon und Androsteron bei Korpuskarzinomträgerinnen im Vergleich zu gesunden Probandinnen Ausdruck entweder einer ursächlichen übergeordneten Noxe oder eines andersartigen Androgenmetabolismus als Folge der Erkrankung sind, läßt sich anhand der von uns durchgeführten Bestimmungen nicht beantworten. Die Klärung dieser Frage bedarf weiterer spezieller metabolischer Untersuchungen.

Es ist mir ein aufrichtiges Anliegen, an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. G. Strauss für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung und Hilfe zu danken, die er mir stets gewährte.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Dr. Koller und Herrn Prof. Dr. Berger, die mir bei der Ausarbeitung und anschließenden Auswertung des statistischen Teiles der Arbeit behilflich waren.

Herrn Dr. P. Knapstein und Frl. Christiane Krämer danke ich für die Hilfe und Unterstützung bei der labortechnischen Arbeit.

L e b e n s l a u f

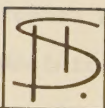
Ich wurde am 27. 6. 1946 als Sohn des Kaufmannes Friedrich Josef Markmiller und seiner Ehefrau Martha, geb. Schimmele, in Aschaffenburg geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Luitpold-Volksschule meiner Heimatstadt und trat dann an das dortige Friedrich Dessauer-Gymnasium über, wo ich im Sommer 1966 die Reifeprüfung ablegte. Mein gesamtes Studium verbrachte ich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz. Vom Wintersemester 1966/67 an studierte ich zunächst an der naturwissenschaftlichen Fakultät Physik, Chemie und Biologie, ehe ich, nach Bestehen einer Umschreibeprüfung und Nachholen des kleinen Latinums am Dilthey-Gymnasium in Wiesbaden im Oktober 1967, in die Medizinische Fakultät aufgenommen wurde. Nach dem zweiten Fachsemester bestand ich im Frühjahr 1968 das Vorphysikum und nach weiteren 3 Semestern das Physikum.

Nach dem 6. klinischen Semester legte ich im Dezember 1972 das medizinische Staatsexamen ab. Meine Medizinal-Assistentenzeit verbrachte ich vom 15. Februar bis 15. Juli 1973 auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses des Kreises Dieburg in Groß-Umstadt und vom 1. August 1973 bis 23. Februar 1974 auf der Inneren Abteilung des Gemeindlichen Krankenhauses in Oberstdorf.

Am 3. April 1974 erhielt ich die Approbation als Arzt.

heinz spengler kg



6000 frankfurt/main 70 · hans-thoma-str. 11
telefon 61 4001/02

